

多囊卵巢综合征患者 LH/FSH 比值与临床及生化水平的相关性

张红阳 侯丽辉

摘要 目的 促黄体激素(LH)/促卵泡激素(FSH)比值升高为多囊卵巢综合征(PCOS)常见的内分泌特征,探讨 LH/FSH 比值不同的 PCOS 患者临床特征及生化水平的特点。方法 将 360 例诊断为 PCOS 的患者依据 LH/FSH 比值分为 3 组,比较各组之间临床特征、性激素和糖脂代谢水平的差异,并分析其相关性。结果 根据 LH/FSH 比值分为 LH/FSH < 1 组、 $1 \leq$ LH/FSH < 2 组和 LH/FSH $\geq$ 2 组 3 组,构成比分别为 20.28%、37.78%、41.94%; $1 \leq$ LH/FSH < 2 组的体重指数(BMI)高于其余两组,腰臀比(WHR)在 $1 \leq$ LH/FSH < 2 组高于 LH/FSH $\geq$ 2 组, LH/FSH $\geq$ 2 组多毛评分高于其余两组($P < 0.05$);促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)、睾酮(T)在 3 组中比较,差异有统计学意义,且与 LH/FSH 比值呈正相关;雄烯二酮(AND)水平在 LH/FSH < 1 组低于另外两组($P < 0.05$),亦与 LH/FSH 比值呈正相关;甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)在 $1 \leq$ LH/FSH < 2 组高于另外两组。结论 不同 LH/FSH 比值表现出不同的临床及生化特点,因此即使 LH/FSH 比值正常的 PCOS 患者临床治疗中也应给予重视。

关键词 多囊卵巢综合征 促黄体激素/促卵泡激素比值 相关性

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.015

Correlation between the Ratio of Luteinizing Hormone/Follicle Stimulating Hormone and Clinical, Biochemical Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Zhang Hongyang, Hou Lihui. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang 150040, China

Abstract Objective The increase of luteinizing hormone (LH)/follicle stimulating hormone (FSH) ratio is the common endocrine feature of polycystic ovary syndrome (PCOS). We to explored the clinical and biochemical characteristics of PCOS patients in different LH/FSH ratios. **Methods** Totally 360 patients diagnosed PCOS were divided into three groups according to LH/FSH ratio. The differences of clinical characteristics, sex hormones and glucose and lipid metabolism among different groups were compared, the analyzing their correlation. **Results** (1) According to LH/FSH was divided into LH/FSH < 1, $1 \leq$ LH/FSH < 2 and LH/FSH $\geq$ 2 group, accounted for 20.28%, 37.78%, 41.94%. (2) BMI in $1 \leq$ LH/FSH < 2 was higher than in the other two groups, WHR in $1 \leq$ LH/FSH < 2 was higher than LH/FSH $\geq$ 2 group, F - G score was highest in the three groups ($P < 0.05$). (3) LH, E_2 and T were different in the three groups, and were positively correlated with LH/FSH, AND in LH/FSH < 1 group was lower than that in the other two groups ($P < 0.05$), and is positively correlated with LH/FSH. (4) TG, TC and LDL in $1 \leq$ LH/FSH < 2 group was higher than that of the other two groups.

Conclusion Different LH/FSH ratios show different clinical and biochemical characteristics, so even PCOS patients with normal LH/FSH ratio should be given attention in clinical treatment.

Key words Polycystic ovary syndrome; Ratio of luteinizing hormone/follicle stimulating hormone; Correlation

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, P-

COS)为临床常见的发生在青春期与育龄期的生殖内分泌紊乱性疾病,其发生率为 5% ~ 10%,在中国发生率为 5.6%,以雄激素和胰岛素水平升高、促黄体激素(LH)水平升高及与促卵泡激素(FSH)比值升高为主要内分泌特征^[1]。目前对于 LH/FSH 比值是否应用于 PCOS 的诊断尚未明确,但日本已将 LH/FSH $\geq$ 1 作为诊断标准之一,而我国的 PCOS 患者 LH/FSH 比值异常的发生率与日本相近,约为 74.4%^[2]。许多研究表明, LH/FSH 比值对于 PCOS 的诊断具有一定的临床意义。因此,本研究探讨 LH/

基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项基金资助项目(JDZX2012039);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2014-9-10);国家中医药管理局基金资助项目(JDZX2015058);黑龙江省中医药管理局基金资助项目(2HY12-W008);黑龙江省教育厅基金资助项目(12531651);黑龙江省中医药科研基金资助项目(ZHY16-029)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(张红阳);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科(侯丽辉)

通讯作者:侯丽辉,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:houl-hui2007@sina.com

FSH 比值异常与临床及生化水平之间的关系,为临床治疗 PCOS 提供思路。

资料与方法

1. 资料来源:2017 年 1 ~ 12 月就诊于黑龙江中医药大学附属第一医院妇科门诊,诊断为 PCOS 的患者。

2. PCOS 诊断标准:参照 2011 年《中华人民共和国卫生行业标准》颁布的 PCOS 诊断标准,即月经稀发或闭经或不规则子宫出血是诊断必须条件,另外再符合下列 2 项中的 1 项,即可诊断为疑似 PCOS:①高雄激素的临床表现或高雄激素血症;②超声表现为一侧或双侧卵巢内直径 2 ~ 9mm 的卵泡数 ≥ 12 个,或卵巢体积 ≥ 10cm³。具备上述疑似 PCOS 诊断条件后还必须排除其他可能引起高雄激素的疾病和引起排卵异常的疾病才能确定诊断。

3. 多毛、痤疮、黑棘皮评分标准:(1)多毛评分标准:参照 1961 年 Ferriman - Gallway 半定量评分法(即 FG 评分)判定多毛的严重程度:将躯体分为上唇、下颌、胸、背上部、背下部、上腹部、下腹部、臀和腿 9 个区域,每个区域按毛发生长的程度分为 0 ~ 4 分,进行标准化测量,总分 36 分。FG 评分 ≥ 7 为多毛。(2)痤疮的评分标准:采用 Rosenfield 提出的以皮损性质和数目作为痤疮的临床评分标准:临床表现无痤疮者,评分为 0 分;痤疮 ≥ 2mm,面部或躯干 < 10 个,评分为 1 分;痤疮 10 ~ 20 个,评分为 2 分;痤疮 > 20 个或脓疱 < 20 个,评分为 3 分;脓疱 > 20 个,评分为 4 分;炎性皮损 ≥ 5mm,评分为 5 分。(3)黑棘皮评分标准:以临床表现为评分标准。无黑棘皮症,评分为 0 分;颈部、腋窝有细小的疣状斑块,伴/不伴有受累皮肤色素沉着,评分为 1 分;颈部、腋窝有粗糙的疣状斑块,伴/不伴有受累皮肤色素沉着,评分为 2 分;颈部、腋窝及躯干有粗糙的疣状斑块,伴/不伴有受累皮

肤色素沉着,评分为 3 分。

4. 研究方法:将诊断为 PCOS 的 360 例患者,由专业人员记录年龄、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)及多毛、痤疮和黑棘皮评分。于自然月经周期或孕激素撤退出血的第 3 ~ 5 天空腹采血,测促卵泡生成素(FSH)、促黄体生成素(LH)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E₂)、睾酮(T)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、雄烯二酮(AND)、性激素结合球蛋白(SHBG)、甘油三脂(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)水平,计算 LH/FSH 比值和稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA - IR),HOMA - IR = 空腹血糖 FPG × 空腹胰岛素水平 FINS/22.5。根据 LH/FSH 比值分为 LH/FSH < 1 组、1 ≤ LH/FSH < 2 组和 LH/FSH ≥ 2 组 3 组。

5. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对于符合正态分布的数据,组间比较采用独立样本 *t* 检验,若不符合正态分布,采用非参数检验中的独立样本检验。相关分析采用 *Spearman* 相关分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组构成比:根据 3 组 LH/FSH 比值不同将 360 例 PCOS 患者分为 3 组:LH/FSH < 1 组 73 例,构成比 20.28%;1 ≤ LH/FSH < 2 组 136 例,构成比 37.78%;LH/FSH ≥ 2 组 151 例,构成比 41.94%。

2. 不同组中临床特征的比较:在 3 组比较中,年龄比较未出现差异,故 3 组有可比性。BMI 在 1 ≤ LH/FSH < 2 组最高,差异有统计学意义;WHR 在 1 ≤ LH/FSH < 2 组中高于 LH/FSH ≥ 2 组,差异有统计学意义;多毛评分在 LH/FSH ≥ 2 组最高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),其余项目比较差异无统计学意义,未发现 LH/FSH 比值与临床特征的相关性,详见表 1。

表 1 3 组临床特征的比较

项目	LH/FSH < 1 组(<i>n</i> = 73)	1 ≤ LH/FSH < 2 组(<i>n</i> = 141)	LH/FSH ≥ 2 组(<i>n</i> = 151)	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	25.55 ± 6.03	26.11 ± 4.92	25.58 ± 4.67	-0.084	0.111
BMI(kg/m ²)	21.64 ± 2.05 [#]	24.61 ± 2.80 ^{*Δ}	21.64 ± 2.21 [#]	-0.060	0.253
WHR	0.86 ± 0.07	0.88 ± 0.07 ^Δ	0.85 ± 0.07 [#]	-0.079	0.130
痤疮评分	0.81 ± 0.91	0.78 ± 0.91	0.89 ± 0.89	0.084	0.107
多毛评分	4.36 ± 3.46 ^Δ	4.39 ± 3.29 ^Δ	5.15 ± 3.34 ^{*#}	0.102	0.052
黑棘皮评分	0.55 ± 0.73	0.57 ± 0.72	0.50 ± 0.87	-0.034	0.518

与 LH/FSH < 1 组比较,**P* < 0.05;与 1 ≤ LH/FSH < 2 组比较,[#]*P* < 0.05;与 LH/FSH ≥ 2 组比较,^Δ*P* < 0.05

3. 各组性激素水平的比较:在性激素比较中,LH、E₂、T 在 3 组比较中,差异有统计学意义,且均与 LH/FSH 比值呈正相关(*r* = 0.885、0.313、0.401,*P* = 0.000);AND 在 LH/FSH < 1 组中水平低于其余两

组,且与 LH/FSH 比值呈正相关 ($r = 0.359, P = 0.000$)。其他激素水平比较差异无统计学意义,详见

表 2。

表 2 3 组性激素水平比较

项目	LH/FSH < 1 组 (n = 73)	1 ≤ LH/FSH < 2 组 (n = 141)	LH/FSH ≥ 2 组 (n = 151)	r	P
LH (mIU/ml)	3.58 ± 1.34 ^{#Δ}	7.14 ± 2.60 ^{*Δ}	14.34 ± 6.05 ^{*#}	0.885	0.000
FSH (mIU/ml)	4.99 ± 1.45	4.94 ± 1.38	4.76 ± 1.40	-0.056	0.248
PRL (pg/ml)	11.01 ± 4.76	10.47 ± 5.06	10.00 ± 4.96	-0.051	0.336
E ₂ (ng/ml)	53.01 ± 24.91 ^{#Δ}	62.80 ± 32.84 ^{*Δ}	78.24 ± 49.76 ^{*#}	0.313	0.000
T (ng/dl)	39.03 ± 18.09 ^{#Δ}	56.48 ± 25.51 ^{*Δ}	60.27 ± 22.14 ^{*#}	0.401	0.000
DHEAS (μg/dl)	219.68 ± 111.33	235.31 ± 106.20	242.52 ± 108.12	0.075	0.153
AND (ng/ml)	3.02 ± 1.72 ^{#Δ}	3.97 ± 2.47 [*]	4.28 ± 1.84 [*]	0.359	0.000
SHBG (nmol/L)	27.90 ± 15.24	30.75 ± 21.90	30.49 ± 23.46	0.009	0.857

与 LH/FSH < 1 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 1 ≤ LH/FSH < 2 组比较, [#] $P < 0.05$; 与 LH/FSH ≥ 2 组比较, ^Δ $P < 0.05$

4. 各组糖脂水平的比较:在 LH/FSH 比值不同的 3 组中,TG、TC 及 LDL 在 1 ≤ LH/FSH < 2 组均高于其

余两组 ($P < 0.05$),但并未发现与 LH/FSH 比值存在相关性,详见表 3。

表 3 3 组糖脂水平的比较

项目	LH/FSH < 1 组 (n = 73)	1 ≤ LH/FSH < 2 组 (n = 141)	LH/FSH ≥ 2 组 (n = 151)	r	P
TG (mmol/L)	1.37 ± 1.06 [#]	1.64 ± 1.16 ^{*Δ}	1.34 ± 1.03 [#]	0.032	0.512
TC (mmol/L)	4.49 ± 0.82 [#]	4.75 ± 0.87 ^{*Δ}	4.51 ± 0.73 [#]	0.046	0.381
HDL (mmol/L)	1.36 ± 0.31	1.39 ± 0.32	1.40 ± 0.29	0.043	0.409
LDL (mmol/L)	2.80 ± 0.76 [#]	3.05 ± 0.94 ^{*Δ}	2.80 ± 0.79 [#]	0.033	0.535
FPG (mmol/L)	4.93 ± 0.38	4.96 ± 0.60	5.02 ± 0.51	0.082	0.117
FINS (μIU/ml)	11.41 ± 5.27	13.04 ± 7.40	11.63 ± 5.94	-0.038	0.466
HOMA - IR	2.54 ± 1.29	2.97 ± 2.06	2.63 ± 1.45	-0.018	0.736

与 LH/FSH < 1 组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 1 ≤ LH/FSH < 2 组比较, [#] $P < 0.05$; 与 LH/FSH ≥ 2 组比较, ^Δ $P < 0.05$

讨 论

随着对多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 研究的深入,发现 PCOS 病因复杂、临床高度异质、治疗病程长,对 PCOS 的了解不仅局限于卵巢多囊改变、高雄激素血症与高雄体征、稀发排卵或无排卵。PCOS 的内分泌改变受到国内外学者的重视。本研究显示,LH/FSH 比值 ≥ 1 所占比例为 79.72%,基本符合我国 PCOS 患者人群 75.1% ~ 89.0%^[3] 的范围。

下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴失调为 PCOS 发生的重要机制,因此性腺激素水平分泌失常为其主要特点。有研究显示,PCOS 患者多表现为 LH 水平、LH/FSH 比值升高,FSH 稍下降或平稳不变^[4,5]。由于 PCOS 患者垂体对促性腺激素释放激素敏感度增加,LH 释放异常,故出现 LH/FSH 比值异常。过多的 LH 作用于卵巢间质和卵泡膜细胞,从而产生过多的雄激素。雄激素抑制卵泡的生长,卵巢内出现较多的小卵泡,因而导致 E₂ 水平的升高^[6]。另一方面,50% 的 PCOS

患者存在胰岛素抵抗和高胰岛素血症,过多的胰岛素作用于垂体胰岛素受体,从而导致 LH 水平释放增多。还有研究显示,胰岛素抵抗可以产生一种有丝分裂原,直接作用于卵泡膜细胞,从而导致雄激素的产生。而在本研究结果显示,PCOS 患者 LH、E₂、T、AND 与 LH/FSH 比值呈正相关,即随着 LH/FSH 比值的升高而升高。多毛为雄激素过高作用于肌肤而出现,故随着 LH/FSH 比值的升高,多毛评分也增高,这与本研究结果相一致。

肥胖在 PCOS 患者中的发生率为 30% ~ 60%,临床上多以 BMI 作为肥胖的诊断标准,WHR 作为腹型肥胖的诊断标准^[7-9]。肥胖可以抑制 GnRH 脉冲释放,使体内 GnRH 对垂体的驱动作用减弱,从而导致 LH 升高甚少或者不升高,甚至出现降低的状态。因此伴肥胖的 PCOS 患者 LH/FSH 比值可升高较少、不升高或者降低。另外有研究发现,BMI、WHR 与 LH、LH/FSH 有显著的负相关,T 与 LH、LH/FSH 呈显著正相关,即随着 LH 及 LH/FSH 比值的升高,BMI 和

WHR 降低, T 水平升高^[3]。而在本研究中, 不同组的临床特征比较显示, BMI 和 WHR 在 $1 \leq \text{LH}/\text{FSH} < 2$ 组高于 $\text{LH}/\text{FSH} \geq 2$ 组 ($P < 0.05$), 此部分结果与上述一致, 但并未发现 BMI 和 WHR 低于 $\text{LH}/\text{FSH} < 1$ 组。一方面可能由于本研究样本量少故未发现上述差异, 另一方面由于目前对于 PCOS 患者 $\text{LH}/\text{FSH} < 1$ 的研究甚少, 因此需要大数据更深入的研究再进行探讨。李玉婷^[10]研究显示, 随着 BMI 的增长, PCOS 患者血脂异常的发生率显著增加, 依据 BMI 分层比较血脂异常的发病情况, 发现 PCOS 患者血脂异常的总发生率从 BMI $< 18 \text{ kg}/\text{m}^2$ 层的 0 增加到 BMI $\geq 28 \text{ kg}/\text{m}^2$ 层的 33.33%, 差异有统计学意义 ($P = 0.007$), 故 BMI 增加是血脂异常的重要危险因素。因此, 控制体重是治疗 PCOS 患者脂代谢异常的首要目标。本研究结果显示 BMI 和 WHR 在 $1 \leq \text{LH}/\text{FSH} < 2$ 组中最高, 差异有统计学意义, 因此 TG、TC、LDL 水平在 $1 \leq \text{LH}/\text{FSH} < 2$ 组均高于另外两组。本研究并未发现 FPG、FINS 及 HOMA-IR 在各组中的异常, 此结果与王钊^[3]的研究结果一致。但有研究显示, LH/FSH 与胰岛素抵抗具有相关性。

综上所述, 对于 PCOS 患者来说, 虽然目前 LH/FSH 比值尚未作为 PCOS 的诊断标准之一, 但 LH/FSH 在联合诊断时, 其敏感度和特异性都有所提高, 且在临床特征、性激素水平和脂代谢紊乱上均具有一定的参考价值^[11]。因此, 重视 LH/FSH 比值对临床

针对性治疗和预防具有一定的意义。

参考文献

- 1 Li R, Zhang Q, Yang D, *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. *Human Reprod*, 2013, 28(9):2562
- 2 吴效科, 常惠, 张颖, 等. 多囊卵巢综合征流行病学调查进展[J]. *科技导报*, 2010, 28(21):101-105
- 3 王钊. LH 及 LH/FSH 在中国多囊卵巢综合征患者的特点、影响因素及诊断意义[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012
- 4 于红亮. 血清 FSH、LH、TSTO 检测在多囊卵巢综合征患者诊断中的临床价值探讨[J]. *航空航天医学杂志*, 2017, 28(6):676-677
- 5 邓茹, 蔡敏生, 李艳琼. 血清促黄体生成素、雌二醇、促卵泡生成素水平与多囊卵巢综合征的关系分析[J]. *临床医学工程*, 2016, 23(11):1521-1522
- 6 何晓彤, 孟祥雯, 张雪娇, 等. 多囊卵巢综合征病因与发病机制的研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(7):1588-1591
- 7 Azziz R, Woods KS, Reyna R, *et al.* The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6):2745-2749
- 8 黄晖明, 王人卫, 李森, 等. 体重指数与体脂率指标评价肥胖: 基于诊断试验的比较研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2017, 36(3):218-225
- 9 肖显超, 王刚, 孙琳, 等. 肥胖相关检测指标对血糖异常筛查和预测价值的比较[J]. *药品评价*, 2018, 3:21-28
- 10 李玉婷. 多囊卵巢综合征患者糖脂代谢的临床研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013
- 11 胡艳军, 杨永妮. 多囊卵巢综合征患者血清 FSH、LH、睾酮检测的临床意义[J]. *包头医学院学报*, 2016, 32(7):92-93

(收稿日期: 2018-03-17)

(修回日期: 2018-04-11)

miR-34a 及靶蛋白 Foxp1 对寻常型银屑病的作用研究

王慧琴 王 瑶 赵宗峰 吴卫东

摘 要 **目的** 探讨 miR-34a 靶蛋白 Foxp1 调控在寻常型银屑病发生过程中其表达水平和作用意义。**方法** 运用实时荧光定量 PCR 法检测 miR-34a 在 12 例寻常型银屑病患者皮损组织和 12 例正常健康皮肤组织中的表达水平。利用化学合成的 miR-34a mimic、miR-34a inhibitor, 转染 HaCaT 细胞, 使其过表达或抑制表达 miR-34a; 采用免疫印迹技术检测转染细胞中 Foxp1 蛋白的表达。**结果** 寻常型银屑病患者皮损组织 miR-34a 的表达水平显著高于正常健康皮肤组织, 差异有统计学意义 ($t = 3.047, P < 0.05$)。免疫印迹检测转染后 HaCaT 细胞中 Foxp1 蛋白结果表明: 过表达 miR-34a 时 Foxp1 蛋白表达量增加, miR-34a 抑制表达时 Foxp1 蛋白表达降低, 差异有统计学意义 ($F = 286.722, P < 0.01$)。**结论** miR-34a 在寻常型银屑病患者皮肤组织中呈高表达, Foxp1 作为 miR-34a 的靶蛋白受其调控参与寻常型银屑病的发生、发展过程。

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2015211C201)

作者单位: 830000 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院临床医学研究中心(王慧琴、赵宗峰、吴卫东), 临床检验中心(王瑶)

通讯作者: 吴卫东, 研究员, 硕士生导师, 电子信箱: xjwudong@126.com